



Santral Seröz Koryoretinopati **Central Serous Chorioretinopathy**

Handan Canan¹

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Dr. Turgut Noyan Araştırma ve Uygulama Merkezi, Göz Bölümü,
Adana, Turkey

ABSTRACT

Central serous chorioretinopathy (CSCR) is an idiopathic multifactorial disorder characterized by the development of a serous detachment of the neurosensory retina. CSCR pathogenesis is not yet fully understood. Psychosocial stress and hypercortisolism could be the triggering factors. CSCR occurs more common in healthy men between 20 and 50 years of age. A primary involvement of the retinal pigment epithelium (RPE) and choroidal vascularization play a significant role in the pathogenesis of CSCR. Current treatment options aim to restore RPE and choroidal vasculature functions and to preserve the outer neurosensory retinal layers by achieving complete resolution of serous neuroretinal detachment.

Keywords: Central serous chorioretinopathy; photodynamic therapy

ÖZET

Santral seröz koryoretinopati (SSKR), nörosensöriyel retinanın seröz dekolmanı ile karakterize çok faktörlü idiopatik bir hastalıktır. Patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Psiko-sosyal stresler ve hiperkortizolizm tetikleyici faktörler olabilmektedir. SSKR, genç erkeklerde ve 20-50 yaş aralığında daha sık görülmektedir. SSKR patogenezi retina pigment epiteli (RPE) ve koroidal dolaşım primer rol oynamaktadır. Mevcut tedavi seçenekleri, RPE ve koroidal vasküler fonksiyonu restore etmeyi ve dış nörosensöriyel retina tabakalarını korumayı ve nöroretinal seröz dekolmanın tamamen çözülmesini sağlamayı amaçlamaktadır.

Anahtar kelimeler: Santral seröz koryoretinopati; fotodinamik tedavi

Giriş

Santral seröz koryoretinopati (SSKR), nörosensöriyel retinanın ve/veya retina pigment epitelinin (RPE), çoğu zaman makulayı içerecek şekilde seröz dekolmanı ile karakterize sporadik ve etiyolojisi henüz tam olarak bilinmeyen koryoretinal bir hastalıktır. Prevalansı ile ilgili kesin bilgiler bulunmamakla birlikte toplumda 4. sıklıkta görülen bir retinopatidir^{1,2}.

Genellikle uzamış strese maruz kalan, A tipi kişilik özellikleri olan orta yaş erkeklerde daha sık görülmektedir. Çoğu vaka benign bir seyri olan ve genellikle semptomların başlamasından sonraki birkaç ay içinde tedavisiz, kendiliğinden gerileyen akut formda karşımıza çıkarken, vakaların %5'i kronik seyir izlemekte ve dirençli nörosensöriyel dekolman nedeniyle ciddi görme kayıplarına yol açabilen fotoreseptör hasarı, yaygın RPE değişiklikleri ve RPE atrofisi gelişebilmektedir^{2,3}. SSKR ilk olarak 1866 yılında Albrecht von Graefe tarafından makulada tekrarlayan seröz dekolman hastalığı olarak 'Rekürren santral retinit' ismiyle tanımlanmıştır⁴. Kliniğinin ve etiyopatogenezinin anlaşılmasındaki zorluktan dolayı çok değişik şekillerde tanımlanan hastalık, 1967'de Gass tarafından "idiyopatik santral seröz koroidopati" olarak adlandırılmıştır⁵.

Bu makalede literatür bilgilerine dayanarak SSKR'nin klinik bulguları ve güncel tedavi yaklaşımı derlenmiştir.

Klinik

Evrensel olarak şu anda kabul görmüş bir sınıflama olmamasına rağmen bir çok araştırmacı hastalığı nörosensöriyel dekolman (NSD) süresi ve seyrine göre sınıflandırmaktadır^{1,6}.

1) Akut SSKR, genellikle bir veya sadece birkaç fokal sızıntı ve bunun oluşturduğu izole kubbe şeklinde bir nöroretinal kabarıklık (nörosensöriyel seröz dekolman) ve az sayıda atrofik RPE değişiklikleri ile bulgu verir. 3-6 ay içinde iyi bir görme prognozu ile subretinal sıvı (SRS) spontan olarak tamamen düzelir.



2) Kronik SSKR ise 4 veya 6 aydan fazla süren çok sayıda sızıntı ve SRS'nın kronik sızıntısı sonucu daha büyük ama daha az kabarık bir nöroretinal dekolman oluşturma eğilimindedir. Koroid vaskülopatisine ikincil dış retina ve RPE'de atrofik değişiklikler gelişmektedir. Bazen kronik SSKR vakalarında önceki SSKR ataklarının veya uzun süren SRS varlığının bir sonucu olarak yer çekimi ile aşağıya doğru uzanan RPE atrofik traktı (Ooze bulgusu) ve seröz sıvının yer değiştirmesi ile alt yarıda büllöz retina dekolmanı saptanır.

3) Diğer alt kategoriler: Düzelmeyen SSKR (bir akut SSKR varyantı olarak tanımlanan tabloda SRS, atrofik RPE anormallikleri olmadan 4 aydan fazla devam eder), tekrarlayan SSKR (tam olarak SRS düzeldikten sonra bir veya birkaç kez tekrarlayan akut SSKR atakları), inaktif SSKR ve multimodal görüntülemeye dayanan ciddi SSKR¹.

Bu tablolar nadiren, subretinal fibrin birikmesi, kistoid sıvı birikimi (ve dejenerasyonu) veya koroid neovaskülarizasyonu (KNV) ile komplike olabilir.

Tek bir akut SSKR atağı daha sonra çok sayıda NSD nüksü ile veya kronik NSD (kalıcı SRS) ile sonuçlanabilir. Nüks NSD durumunda SRS birikimi ilk ataktan sonraki 12 ay içerisinde olguların %30-50'sinde tekrar ortaya çıkabilir ve kendiliğinden tekrar düzelebilir⁷. Uzun takip süresi olan çalışmalarda, vakaların %15-50'sinde NSD'nın tekrarladığı bildirilmiştir⁷⁻⁹.

En sık karşılaşılan akut formunda hasta yakın zamanda gelişen göreceli bir santral skotom ve metamorfopsi ile birlikte görme bulanıklığı yanısıra diskromatopsi, mikropsi ve kontrast duyarlılıkta azalmadan şikayet eder⁹. Başlangıçta çoğu zaman görme alanının merkezinde geçici olarak beliren siyah nokta mevcuttur. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) 20/20 ile 20/200 arasında değişmekle beraber vakaların %75'inde EİDGK 20/30 ve daha iyidir. Refraktif olarak hipermetropiye kayma görülebilir¹⁰. Hastalarda genellikle sarı-mavi diskromatopsi şeklinde renkli görme defekti mevcuttur.

Etyopatogenez

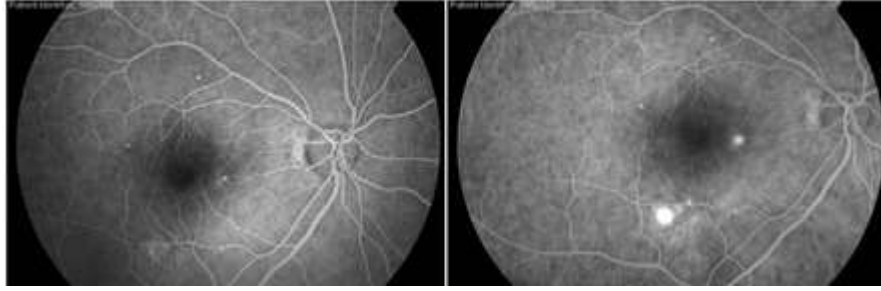
SSKR patofizyolojisi; koroid damarlarının aşırı geçirgenliğine; koroid vasküler otoregülasyonun bozulmasına ve/veya retina pigment epiteli (RPE) bariyer ve pompa fonksiyonunun bozulmasına bağlanmaktadır^{11,12}. SSKR patogenezi hala yeterince anlaşılmamıştır; ancak altta yatan primer patofizyolojinin koroid anomalileri olduğuna inanılmaktadır^{1,9}. Günümüzde SSKR pakikoroid hastalık spektrumunun bir parçası olarak kabul edilmektedir¹³. Bu spektrum, İSYA'de dilate dış koroidal venler, artmış koroidal vasküler geçirgenlik, iç koroid tabakalarında atrofi, koroid kalınlığında diffüz veya fokal bir artış gibi ortak özelliklere sahip olan birkaç hastalık antitesini kapsamaktadır¹.

Tanı

Kesin tanı koymak için multi-modal görüntüleme esastır¹. Fundus floresin anjiyografi (FA), indosiyenin yeşili anjiyografi (İSYA), optik koherens tomografi (OKT) ve fundus otofloresansı kombinasyonunun kullanılması, uygulayıcının SSKR ile örtüşen klinik özelliklere sahip diğer tabloları ayırt etmesini sağlar.

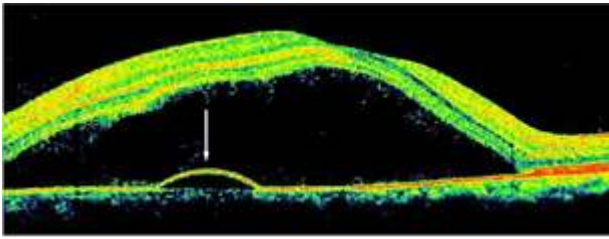
Fundus floresin anjiyografi (FFA) tetkikinde, akut SSKR'de birçok hastada RPE'de bir veya birkaç sızıntı noktası mevcuttur. En tipik olarak RPE defektindeki hiperfloresan noktadan zamanla yukarı doğru yükselen sızıntı "tüten baca veya mantar paterni", en sık olarak da erken fazda beliren noktasal sızıntının yavaş yavaş simetrik biçimde tüm yönlere yayılması şeklinde "mürekkep lekesi paterni" izlenir (Resim 1). FFA'da duman/ tüten baca şeklinde sızıntı ile başvuran hastaların, mürekkep lekesi sızıntısı olan hastalara kıyasla daha büyük bir seröz dekolmanı olabilir, bu da daha fazla metamorfopsi ile ilişkilidir^{1,10,12}. Ayırt edilemeyen ve çok sayıda sızıntı alanı olduğunda diffüz retinal pigment epitelyopati de denilen granüler hiperfloresans ile karakterize kronik SSKR düşünülmektedir.

İndosiyenin Yeşili Anjiyografi (İSYA) tetkikinin, SSKR'nin okült koroidal neovaskülarizasyon (KNV) ve polipoidal koroidal vaskülopati ile ayırıcı tanısında önemli yeri mevcuttur. Daha derin koroidal vaskülarizasyon değişikliklerinin görüntülenmesini sağlar. SSKR'de tipik olarak başlangıçta arter ve koryokapillariste dolunda gecikme (hipofloresans) ve takip eden fazlarda koroidal hiperpermeabiliteyi doğrulayan büyük koroidal vende belirgin dilatasyon (hiperfloresans) izlenmektedir⁹.

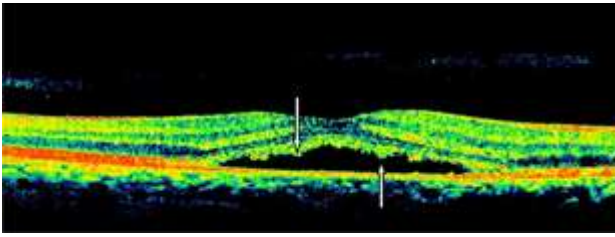


Resim 1. Fundus floresin anjiografi görüntüsünde fovea çevresinde özellikle alttaki odakta daha belirgin erken dönemde başlayan geç döneme doğru artış gösteren hiperfloresans (mürekkep lekesi paterni) olduğu izleniyor.

Optik koherens tomografi (OKT) tetkiki, SSKR tanısında ve izleminde oldukça yararlı ve invazif olmayan tanısal bir araçtır. Ayrıca sürecin akut veya kronik olduğu ile ilgili fikir sahibi de olunabilmektedir. Akut SSKR olgularında; OKT’de nörosensöriyel dekolman (NSD) ile subretinal sıvı (SRS) izlenmektedir (Resim 2). Ek olarak foveal kontürün korunduğu, retina iç yüzeyinin göreceli olarak pürüzsüz olduğu, nörosensöriyel dekolmana eşlik edebilen PED’leri saptanabilmektedir (Resim 2). Uzun süreli dekolmanlarda ise özellikle retina iç yüzey düzensizleşmesi ve subretinal boşlukta hiperintens granüler birikimler olarak izlenen "firçamsı kenar" oluşumu (Resim 3) görüntülenebilir^{1,10}. Kronik olgularda foveal kontürde düzleşme, retinada incelme ve yaygın RPE düzensizliği görülebilir. SRS (veya NSD) hacmi, OKT kullanılarak ölçülebilir. Daha yüksek SRS hacmi, zayıf görme keskinliği ile ilişkili olabilmektedir¹⁴.



Resim 2. SSKR'nin OKT görüntüsünde foveadan geçen kesitte nörosensöriyel retina dekolmanı (NSD) ve okla gösterilen bölgede retina pigment epitelinin dekolmanı izleniyor



Resim 3. OKT görüntüsünde okla gösterilen subretinal bölgede fotoreseptör dış segmentlerine ait olduğu düşünülen firçamsı kenar görünümü izleniyor.

Ayırıcı Tanı

Retina ya da RPE dekolmanına neden olabilecek diğer nedenler ayırıcı tanıda düşünülmelidir: Regmatojen retina dekolmanı, koroidal tümör, koroidit, retina dejenerasyonları ve distrofileri (yaşa bağlı makula dejenerasyonu, polipoidal koroidal vaskülopati, psödotelliform dejenerasyon ve patern distrofi), diabetik maküler ödem, retinal ven oklüzyonu ve hipertansif koroidopati gibi vasküler hastalıklar¹⁰.

Tedavi Seçenekleri

Hastalığın iyi prognozlu doğal seyri ve kendiliğinden düzleşme gösterebilmesi nedeniyle çoğu akut SSKR olgusunda gözlem dışında herhangi bir tedavi gerekmemektedir⁹. Ancak tedavi edilmemiş SSKR'nin diğer gözde kötü görsel sonuçlara yol açtığı durumlar, mesleki gereksinim veya diğer nedenlerden dolayı hızlı iyileşmenin gerekli olduğu durumlarda erken tedavi gerekebilir. Hastalığın ve semptomların 4 ay veya daha uzun sürdüğü kronik,

tekrarlayıcı SSKR vakalarında medikal tedaviler, konvansiyonel lazer, eşik altı lazer, FDT ve anti-VEGF uygulaması gibi tedavi seçenekleri düşünülmektedir^{1,9,15}.

Tedavide amaç, subretinal sıvının emilimini hızlandırarak, görme keskinliğinin korunmasını veya arttırılmasını sağlamak, rekürrensleri ve hastalık progresyonunu önlemektir^{1,9}.

Günümüzde SSKR'nin etiolojisi hala kesin olarak bilinmediğinden tedavide pek çok yöntem denenmektedir, kabul edilmiş ve üzerinde anlaşılmiş tek bir tedavi seçeneği bulunmamaktadır.

1. Konservatif Yaklaşım

a). Gözlem:

Çoğu hastada akut SSKR'nin ilk ataklarının kendi kendini sınırlayan ve iyi prognozlu seyri göz önüne alındığında, öncelikle sadece gözlem yaklaşımı önerilir. Hasta, normal seyrinde üç ay sürebilen nörosensöryel dekolmanının düzelmesini gözlemek için periyodik olarak izlenmelidir^{9,10,15}.

b). Risk faktörlerinin eliminasyonu:

Modifiye edilebilecek kişisel risk faktörleri değerlendirilir. Hastalara oral, intravenöz, inhalasyon, intranazal veya epidural dahil olmak üzere herhangi bir uygulama yolu ile kortikosteroid tedavisi alıyorsa steroid tedavisinin kesilmesinin potansiyel yararı olduğu tavsiye edilmelidir^{9,11,15}. Ek olarak, obstrüktif uyku apnesi, 5-fosfodiesteraz inhibitör veya sempatomimetik ilaç (psödoefedrin, oksimetazolin, ya da 3,4-metilendioksümetamfetamin gibi) kullanımı, MEK (mitogen-activated protein kinase) inhibitörleri, hamilelik, Helikobakter pilori enfeksiyonu, Cushing sendromu ile ilişkili belirti veya semptomlar ve bir "A tipi" kişilik paterninin varlığı, bazı vaka serilerinde bildirilen muhtemel ilişkileri nedeniyle genel klinik değerlendirmede belirlenmelidir^{9,11,15,16}.

Kanıtı dayalı yeterli veri bulunmamakla birlikte, duygusal stresin azaltılması, kaygı tedavisi, sağlıklı beslenme, kafein gibi stimülanlardan uzak durulması, sigara ve aşırı alkol tüketiminin kesilmesi ve yeterli uyku alınması birinci basamak tedavi yaklaşımı olarak önerilebilir^{1,10}.

2. Medikal Tedaviler

Sistemik ilaçlar ile tedavinin, bilateral ve/veya kronik SSKR vakalarında faydalı olabileceği bildirilmiştir¹⁵.

a) Anti-steroidal tedaviler:

SSKR patogeneğinde aşırı glukokortikoid bağımlı koroidal mineralokortikoid reseptörünün olası rolü nedeniyle, ketoconazole, mifepristone, rifampicin, finasteride (5-alfa reductase inhibitor), eplerenone ve spironolactone gibi "anti-steroidal özellikleri" olan çeşitli ilaçlar, SSKR tedavisinde çeşitli çalışmalarla değerlendirilmişlerdir^{9,15,17}. Bu tedavilerden mineralokortikoid reseptörleri için mükemmel seçiciliğe sahip olan eplerenone (mineralokortikoid reseptör antagonisti, MRA), çeşitli çalışmalarda kronik SSKR yönetiminde ümit verici bir terapötik ajan olarak değerlendirilmektedir^{15,18}. Sacconi ve arkadaşları İSYA'da fokal bir sızıntı odağı olması ve OCT anjiyografisinde KNV olmamasının, eplerenone tedavisinden sonra SRS'nın tamamen çözülmesi için belirleyici faktörler olabileceğini bildirmişlerdir¹⁹. Bousquet ve ark. RPE değişikliklerinin yaygın olması durumunda eplerenone tedavisinin daha az faydalı olabileceğini bildirmişlerdir²⁰. Çeşitli çalışmalarda farklı tedavi sonuçları olması, oral eplerenone tedavisinin dozu ve süresinin çalışmalarda değişiklik göstermesi nedeniyle, kronik SSKR vakalarında bu tedavinin etkinliği, dozu ve süresini tanımlamak için çok merkezli prospektif randomize plasebo kontrollü çift kör çalışmalara ihtiyaç vardır. Eplerenone ile yarı-doza fotodinamik tedaviyi karşılaştıran "SPECTRA" çalışması ve eplerenone ile sham grubunu karşılaştıran "VICI" çalışması halen devam etmekte olan prospektif çalışmalardır¹. Ayrıca mifepristone ile ilgili plasebo kontrollü bir çalışma olan "STOMP" çalışması da halen devam etmektedir¹.

b) Karbonik anhidraz inhibitörü:

Klinisyenler tarafından subretinal sıvının rezorbsiyonunu arttırdığı düşünülerek SSKR tedavisinde kullanılmaktadır. Karbonik anhidraz inhibitörleri ile ilgili bugüne kadar az sayıda klinik çalışma yapılmıştır¹⁵. Bu çalışmalardan birinde ilk SSKR atağı ile başvuran hastalara ilk iki hafta günde 3 kez, sonraki iki hafta günde 2, ve daha sonraki iki hafta 1 kez 500 mg asetazolamid tedavisi verilmiş, kontrollere kıyasla daha hızlı subjektif iyileşme ile SRS düzelmesi olduğu bildirilmiştir²¹. Diğer bir çalışmada 250 mg oral asetazolamid ile nepafenac 0.1% göz damlası kombine olarak verilmiş, kontrol grubuna göre santral makula kalınlığında daha hızlı azalma olduğu tespit edilmiştir²². Her 2 çalışmada da son görme keskinliği veya nüks oranında farklılık izlenmediği vurgulanmıştır.

c) Anti-Helikobakter pilori (HP) tedavisi:

Bazı çalışmalar, SSKR vakalarının serumunda anti- Helikobakter pilori antikor insidansının daha yüksek olabileceğini göstermiştir. Karşılaştırmalı çalışmalar, HP tedavisi ile plasebo grubuna göre biraz daha iyi görsel sonuçlar ve daha az kalıcı SSKR olduğunu göstermiştir¹¹. Genel popülasyonda HP enfeksiyonunun yüksek prevalansı ve HP enfeksiyonu ile SSKR arasında gerçek korelasyonu göstermekteki zorluklar ve sınırlı kanıtlar nedeniyle HP tedavisinin yararlarını değerlendirmek için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

d) Diğer medikal tedaviler:

Antihistaminikler, vazodilatatörler (nikotinic asit, nitrit ve papaverin), non-streoidal anti inflamatuvar ilaçlar, diüretikler, sedatifler (benzodiazepinler), barbitüratlar, adrenerjik reseptör antagonistleri, antidepresan ilaçlar gibi bazı ilaçlar da kontrollü klinik çalışmaları olmayan ancak tedavide klinisyenler tarafından denenmiş tedavilerdir^{10,12}.

3. Konvansiyonel Lazer Fotokoagülasyon Tedavisi:

Akut SSKR vakalarında fundus anjiyografide tespit edilen ektrafoveal sızıntı bölgesine fokal lazer fotokoagülasyonu (LF) uzun yıllardan beri uygulanan tedavi yöntemlerinden biridir. Burada Bruch membranı ve RPE'deki sızıntıya neden olan defektlerin kapatılması ile sağlam RPE hücrelerinin uyarılarak çoğalmaları, yeniden düzenlenmeleri sağlanarak dış kan-retina bariyerinin sağlanması hedeflenmektedir¹⁵.

Robertson ve ark. yaptığı prospektif randomize çalışmada, 18 aylık takipte direkt argon FK ile tedavi edilen hastalarda nüks gözlenmezken; sham lazer ve indirekt lazer fotokoagülasyonu ile tedavi edilen gözlerde nüks oranı %34 bulunmuştur²³. Yapılan çalışmalarda araştırmacılar SSKR'de argon LF rolünün seröz dekolmanın daha hızlı bir şekilde çözülmesini sağlayarak semptomların hafifletilmesi ile sınırlı olduğunu; tekrarlayan hastalık veya progresif retinal pigment epitel bozukluğuna sebep olan kronik SSKR insidansını azaltmadığını belirtmişlerdir^{24,25}. LF ile komplikasyon oranı düşüktür ancak KNV, semptomatik skotomlar, fovea distorsiyonu veya subretinal fibrozis gelişebilmektedir^{9,10,25}. Standart lazer fotokoagülasyonu, NSD'si 4 aydan uzun süre devam eden akut SSKR'li, foveadan 500 mikrondan daha uzakta ve FFA'de net bir sızıntı noktası olan hastalarda bir seçenek olmaya devam etmektedir²⁵.

4. Eşik Altı Lazer Tedavisi

FDT ve fokal lazer tedavisinin yan etkilerinden (parasantral skotom, skar genişlemesi ve KNV oluşumu) kaçınmak için lazer teknolojisindeki gelişmeler sonucu RPE'yi selektif olarak uyabilen eşik altı micropulse-mod lazer tedavileri klinik kullanıma girmiştir⁹. Micropulse lazer (MPL) uygulaması ile retina altı sıvı olan bölgedeki RPE hücreleri uyanılmaktadır. Böylece RPE pompa fonksiyonu artmakta ve dış kan-retina bariyeri düzelmektedir^{1,9}.

Eşik altı "diod" lazer (810 nm) tedavisi ilk kez Bandello ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Hastalık süresi 3 aydan fazla süren kronik SSKR'si olan beş hasta, RPE sızıntısı veya dekompanse alanının bitişine ve üzerine uygulanan çoklu lazer spotlarıyla tedavi edilmiş ve 1 ay içerisinde tüm hastalarda NSD tam olarak düzeldiği bildirilmiştir²⁶. SSKR'de MPL tedavisi kronik veya dirençli sızıntısı olan olgularda önerilmektedir. Yapılan prospektif bir çalışmada floresein anjiyografi ile sızıntı noktaları tespit edilen ve 6 haftadan uzun süre devam eden hastalara MPL tedavisi uygulanmıştır. Tedaviden sonra tüm hastalarda görme keskinliği ve seröz dekolmanda düzelme tespit edilmiştir²⁷.

Verma ve ark. randomize klinik bir çalışmada, MPL (810 nm) etkilerini standart argon LF'u ile karşılaştırmıştır. Çalışmaya semptom süresi 8 günden az ve tek bir fokal sızıntısı olan, akut SSKR'li 30 hastayı dahil eden araştırmacılar görme keskinliği düzelme süresi, kontrast duyarlılığı ve lazer uygulama bölgesinde herhangi bir parasantral skotom bulunmamasını değerlendirmiştir. Çalışmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildiğinden, micropulse diyet lazerin argon yeşili lazere göre SSKR'li hastalarda daha iyi bir alternatif olduğu belirtilmiştir²⁸. Dört aydan uzun süre devam eden jukstafoveal kaçağı olan 26 gözün dahil edildiği prospektif bir çalışmada MPL tedavisinin, fokal sızıntısı olan kronik SSKR'li gözlerde diffüz sızıntısı olan gözlerle kıyasla daha etkili olduğu bildirilmiştir. FFA'de sızıntı kaynağı olan hastalarda eşik altı MPL tedavisinin etkin olduğunu ancak RPE atrofisi ve yaygın RPE bozukluğu olan hastalarda hızlı rekürrens sık görüldüğünü ve ek fotodinamik tedavinin gerekebileceğini belirtmişlerdir. Bu hastaların hiçbirinde skotom bildirilmemiştir²⁹. Kretz. ve ark., yaptıkları randomize, prospektif çalışmada SSKR tedavisinde MPL ve yarı-doş FDT'yi karşılaştırmışlardır. Görme keskinliğinde artış, santral maküla kalınlığında ve sızıntıda azalma yönünden sonuçlar her iki grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş, yarı-doş FDT tedavi grubunda kontrast duyarlılık daha iyi saptanmıştır³⁰.

Beger ve ark., yaptığı prospektif çalışmada 52 SSKR hastasında MPL tedavisi ile intravitreal bevacizumab tedavisini, kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. MPL tedavisini intravitreal bevacizumab tedavisine göre daha etkin bulmuşlardır. Çalışma sonucunda persistan sızıntı MPL grubunda %12.5 iken, bevacizumab grubunda %60, kontrol grubunda ise %92 olarak bulunmuştur³¹. Son yıllarda 577 nm micropulse sarı lazer de kronik SSKR tedavisinde kullanılmaya

başlanmıştır. 577 nm (sarı dalga boyu) RPE için oldukça seçici olduğundan SSKR ve diğer retina uygulamaları için idealdir¹². Yadav ve ark. kronik SSKR'li 13 hastanın 15 gözüne 577-nm MPL (sarı) uygulamışlar ve ortalama 2 aylık takip süresi sonunda hastaların %40'ında retina altı sıvıda tam gerileme, %60'ında kısmi gerileme tespit etmişlerdir³². Scholz ve ark., yaptığı çalışmada ise fotodinamik tedaviye rağmen subretinal sıvısı devam eden SSKR hastalarında 577 nm MPL tedavisi ile görme artışı ve maküla kalınlığında azalma sağlanmış, dirençli vakalarda etkin bulunduğu bildirilmiştir³³.

Yapılan bu çalışmalara göre MPL kronik SSKR tedavisinde etkili bir seçenek gibi görülmektedir.

5. Transpupiller termoterapi (TTT):

Kronik SSKR için daha ucuz ve etkili bir tedavi seçeneğidir; 810 nm uzun atımlı, düşük enerjili bir diyot lazer kullanarak koryokapillarisin sıcaklığa dayalı olarak kapanmasına böylece kan akımında staza neden olarak sızıntıyı durdurmaya yarayan bir tedavi şeklidir. Foveal yanık ve kollateral hasarın oluşması endişesi nedeniyle emniyeti artırılmış kademeli eşik-altı TTT geliştirilmiştir^{10,15,34}. TTT'nin SSKR'nin rezolüsyonunu hızlandırdığı bilinmektedir ancak uzun dönem etkinliği ve güvenilirliği yönünden yeterli çalışmanın bulunmaması nedeniyle SSKR tedavisindeki yeri netlik kazanmamıştır¹.

6. Anti-VEGF tedavisi:

Anti-VEGF ajanları SSKR için birinci basamak tedavi yöntemi olarak görülmesi de, son yıllarda bazı çalışmalar bu ajanların tedavideki rolünü değerlendirmiştir¹⁵. 14 çalışmadan toplam 266 gözü içeren bir meta-analizde, akut SSKR için anti-VEGF tedavisi son anatomik ve fonksiyonel sonuçlar açısından gözlem grubundan üstün bulunmamıştır. Kronik vakalarda ise, merkezi maküler kalınlık azalmasında anlamlı bir fark olduğu ancak anti-VEGF tedavisi ile gözlem grupları arasında son görme keskinliğinde anlamlı bir fark gözlenmediği bildirilmiştir³⁵.

Çoğunluğu vaka serilerinden oluşan çalışmalarda, lazer tedavisi veya FDT'nin yetersiz olabileceği durumlarda (subfoveal fibrin birikimi nedeniyle FDT'ye uygun olmayan olgular ile KNV ve PCV 'si olan kronik SSKR olgularında) Anti-VEGF tedavi endikasyonu olabileceği bildirilmektedir^{15,35-37}.

7. Fotodinamik Tedavi (FDT):

İlk kez SSKR'li bir hastada verteporfin ile FDT uygulamasını bir vaka raporu ile Battaglia Parodi ve arkadaşları bildirmiştir³⁸. Yanuzzi ve ark., kronik SSKR'li 20 gözde ilk olarak İSYA rehberliğinde FDT uygulamışlar, 6 ay boyunca takip edilen vakaların %60'ında tam düzelleme, %40'ında kısmi rezolüsyon meydana geldiğini bildirmişlerdir³⁹. Koroidal geçirgenliği azaltarak ve RPE seviyesinde kan-retina bariyerini güçlendirerek etki ettiği düşünülen FDT'nin, akut SSKR'de subretinal sıvının iyileşmesini sağladığı, rekürrensi azalttığı ve kronik SSKR'de de olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir⁴⁰. Ruiz-Moreno ve ark.yaptığı kronik SSKR'li hastaları içeren geniş seride, 82 göz standart FDT ile tedavi edilmiş, tüm gözlerde tam olarak SRS'nin düzeldiği tespit edilmiş ancak 13 hastada tekrarlayan FDT ihtiyacı ve iki gözde KNV, dokuz gözde ise tedavi bölgesinde RPE hiperplazisi geliştiği bildirilmiştir⁴¹. Konvansiyonel FDT (standart doz; 6 mg/m2 verteporfin, 50 J/cm2 şiddetindeki lazer 83 saniye süre) ile iyi sonuçlar alınmasına rağmen jukstafoveal KNV, RPE atrofisi, koroidal iskemi ve maküler fonksiyonda bozulma gibi komplikasyonlara yol açtığı çeşitli çalışmalarda da bildirilmiştir^{1,9,42}. Bu nedenle araştırmacılar tedavi etkinliğini korurken güvenliği arttırmak amacıyla doz ve süre azaltarak tedavi uygulama parametrelerini modifiye etmeye çalışmışlardır. Bunlar düşük-fluence FDT (6 mg/m2 verteporfin, 25 J/cm2 şiddetindeki lazer 83 saniye süreyle), yarı-doz FDT(3 mg/m2 verteporfin, 50 J/cm2 şiddetindeki lazer 83 saniye süreyle) ve yarı-süre FDT (6 mg/m2 verteporfin, 25 J/cm2 şiddetindeki lazer 42 saniye süreyle) uygulamalarıdır¹.

a) Düşük doz FDT:

Zhao ve ark. FDT için değişik dozları test ettikleri çalışmada en düşük efektif dozun %30 olduğunu bildirmişlerdir⁴³. Zhao ve arkadaşlarının diğer randomize klinik çalışmasında akut SSKR olan 131 hastayı, %50'lik ve %30'luk FDT dozunun etkinlik ve güvenliği yönünden karşılaştırmışlar. 1 yıllık takip süresinde yarı doz (%50) FDT, subretinal sıvı, floresein sızıntısının düzelmeye ve NSD nüksü açısından, %30'luk FDT dozuna üstün bulunmuş, iki grup arasında GK yönünden fark olmadığı ve hiçbir oküler yan etkinin görülmediği bildirilmiştir⁴⁴. Chan ve ark. yaptığı randomize klinik çalışmada akut SSKR'de plasebo ile yarı doz FDT etkinliğini karşılaştırmışlardır. 3 aydır SSKR'si olan 63 göz, İSYA eşliğinde yarı doz FDT'ye (3 mg / m2) veya plaseboya randomize edilmiş, 12 ay sonunda FDT grubunun %94.9'u, plasebo grubunun ise %57.9'unda NSD'da tam düzelleme görülmüş, benzer şekilde BCVA FDT grubunda anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur⁴⁵.

b) Düşük-fluence FDT :

Kronik SSKR olan 37 göze standart-fluence ve 30 göze yarı-fluence FDT uygulanan retrospektif bir çalışmada, 36 aylık takipte nüks gelişmemiş, BCVA ve SMT yönünden gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir⁴⁶. Reibaldi ve ark.tarafından yapılan prospektif, randomize edilmemiş bir klinik çalışmada kronik SSKR olgularında standart-fluence ve yarı-fluence FDT tedavisi karşılaştırılmış, görme keskinliği ve NSD düzelmesi yönünden gruplar arasında fark izlenmemiştir⁴⁷. Çok merkezli bir çalışmada kronik SSKR nedeniyle yarı-fluence FDT alan 28 hasta (31 göz) ve yarı doz FDT alan 28 hasta (29 göz) retrospektif olarak değerlendirilmiş. Yarı doz FDT tedavisi alanların %86'sında, yarı-fluence tedavi olanların ise %61'inde SRS'nın 1 ayda tam rezorbe olduğu, her iki grupta tedavinin eşit derecede güvenli olduğu bildirilmiştir⁴⁸. Lim ve ark. fokal lazer fotokoagülasyonu ile yarı doz FDT'yi karşılaştırdığı 26 gözün dahil edildiği prospektif çalışmada, 12 göze fokal lazer ve 14 göze yarı-doz FDT tedavisi uygulanmıştır. 1 ay sonra, FDT grubunda bir hasta hariç hepsinde tamamen subretinal sıvının rezorbe olduğu, lazer grubuna göre hem makulada hem de görme keskinliğinde daha erken düzelmeye olduğu bildirilmiş, ancak tedaviden 3 ay sonra anatomik ve fonksiyonel parametrelerde gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir⁴⁹. Çok merkezli randomize kontrollü bir çalışmada (PLACE çalışması) kronik SSKR olan 89 hastaya İSYA rehberli yarı doz FDT ve 90 hastaya eşik-altı MPL tedavisi uygulanmıştır. SRS düzelmesi ve fonksiyonel iyileşme yönünden yarı-doz FDT lazere göre daha üstün bulunmuştur⁵⁰. Kronik SSKR hastalarında FDT ve MPL etkinliğini kıyaslamak için yapılan retrospektif çok merkezli bir çalışmada, FA'de fokal (63 hasta) veya diffüz (93 hasta) sızıntının varlığından bağımsız olarak FDT, MPL tedavisinden daha üstün bulunmuştur⁵¹.

SSKR tedavisinde yarı-doz veya yarı-fluence FDT, etkinliği ve güvenilirliği somut kanıtlarla desteklenen önemli bir tedavi seçeneği olarak öne çıkmaktadır¹.

SONUÇ

"SSKR'de kanıta dayalı tedavi rehberi" olarak 2019 yılında yayınlanan çok merkezli çalışmada akut ve kronik SSKR hastalarında bugünkü tedavi yaklaşımı şu şekilde özetlenmiştir¹:

1- Akut SSKR:

İlk kez SSKR ilişkili görme problemleri (2-4 aydan uzun süreli) olması, SRS varlığı, FFA'da bir veya fazla fokal sızıntı noktası olması, kronik/kompleks SSKR ile ilişkili olmaması (1-2 disk çapından fazla atrofik RPE değişiklikleri ile intraretinal kistoid değişikliklerin olmaması) halinde hasta şu sorularla değerlendirilir:

Hasta ciddi semptomatik mi, rekürrens var mı, bilateral hastalık aktivitesi var mı ve hasta tedavi olmayı tercih ediyor mu ?

a) Cevap evet ise:

Öncelikle İSYA veya FFA rehberli yarı-doz FDT (veya yarı-fluence) tercih edilebilir.

Eğer FDT'ye ulaşılamıyorsa fokal sızıntı noktalarına lazer FK (foveadan uzaktaki sızıntılara) veya eşik altı lazer tedavisi veya MR antagonistleri tedavi seçeneği olarak düşünülebilir.

b) Cevap hayır ise, hasta semptomların başlangıcından itibaren 4 (-6) ay süreyle gözlenir.

2- Kronik SSKR:

OKT tetkikinde 4-6 aydan uzun süre devam eden SRS varlığı ve 1-2 disk çapından fazla atrofik RPE değişiklikleri varsa, FFA da bir veya fazla fokal sızıntı noktası varsa, İSYA'de hiperfloresan koroidal anormallikler varsa (KNV ve diğer makula hastalıkları belirtileri olmaksızın) ilk tedavi tercihi olarak İSYA veya FFA rehberli yarı-doz FDT (veya yarı-fluence) önerilebilir.

3) 50 yaş ve üstü SSKR klinik tablosu ile başvuran olgularda sık-irregüler bir RPE dekolmanı ve altında orta/hiperreflektif sinyal varlığında KNV akla gelmelidir. Ayrıca sub-RPE neovaskülarizasyonu durumunda İSYA ile gösterilebilecek bir polipoidal komponentten şüphelenilmelidir. Bu tür SSKR olgularında öncelikli tedavi seçeneği anti-VEGF monoterapi veya FDT ile kombine tedavi olmalıdır.

Sonuç olarak SSKR tedavisinde FDT, anti-VEGF, MRA, konvansiyonel lazer ve MPL gibi yöntemlerin çoğu için, uzun vadeli etkinlik ve güvenlik verilerinden emin olarak kullanabilmek için, daha uzun takip süreleri içeren daha büyük randomize çalışmalara halen ihtiyaç duyulmaktadır. Mevcut kanıtlara dayanarak, SSKR'li hastalar için bu tedavi yöntemlerini uygulamada en uygun zamanlama, bu aşamada belirsiz kalsa da, bu tedavi yöntemlerinin birçoğu hem akut hem de kronik SSKR için faydalıdır.

Kaynaklar

1. van Rijssen TJ, van Dijk EHC, Yzer S, Ohno-Matsui K, Keunen JEE, Schlingemann RO, et al. Central serous chorioretinopathy: Towards an evidence-based treatment guideline. *Prog Retin Eye Res.* 2019;73:100770.
2. Wang M, Munch IC, Hasler PW, Prunte C, Larsen M. Central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol.* 2008;86:126-45.
3. Liegl R, Ulbig MW. Central serous chorioretinopathy. *Ophthalmologica.* 2014;232:65-76.
4. Von Graefe A. Ueber centrale recidivierende retinitis. *Graefes Arch Clin. Exp Ophthalmol.* 1866;12:211-15.
5. Gass JDM. Pathogenesis of disciform detachment of the neuro-epithelium. II. Idiopathic central serous choroidopathy. *Am J Ophthalmol.* 1967;63:587-615.
6. Singh SR, Matet A, vanDijk EHC, Daruich A, Fauser S, Yzer S, et al. Discrepancy in current central serous chorioretinopathy classification. *Br J Ophthalmol.* 2019;103:737-42.
7. Levine R, Brucker AJ, Robinson F. Long-term follow-up of idiopathic central serous chorioretinopathy by fluorescein angiography. *Ophthalmology.* 1989;96:854-59.
8. Bujarborua D. Long-term follow-up of idiopathic central serous chorioretinopathy without laser. *Acta Ophthalmol Scand.* 2001;79:417-21.
9. Iacono P, Battaglia Parodi M, Falcomatà B, Bandello F. Central serous chorioretinopathy treatments: A mini review. *Ophthalmic Res.* 2015;55:76-83.
10. Yaylacioğlu TF, Gürelik G. Santral Seröz Koryoretinopati. *Ret-Vit.* 2010;18:85-111.
11. Wong KH, Lau KP, Chhablani J, Tao Y, Li Q, Wong IY. Central serous chorioretinopathy: what we have learnt so far. *Acta Ophthalmol.* 2016;94:321-5.
12. Prakash G, Chauhan N, Jain S, Satsangi SK. Central serous chorioretinopathy: A Review of the Literature. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2013;2:104-10.
13. Cheung CMG, Lee WK, Koizumi H, Dansingani K, Lai TYY, Freund KB. Pachychoroid disease. *Eye.* 2018;33:14-33.
14. Nair U, Ganekal S, Soman M, Nair K. Correlation of spectral domain optical coherence tomography findings in acute central serous chorioretinopathy with visual acuity. *Clin Ophthalmol.* 2012;6:1949-54.
15. Manayath GJ, Ranjan R, Karandikar SS, Shah VS, Saravanan VR, Narendran V. Central serous chorioretinopathy: Current update on management. *Oman J Ophthalmol.* 2018;11:200-6.
16. Yannuzzi LA. Type-A behavior and central serous chorioretinopathy. *Retina.* 1987;7:111-31.
17. Bousquet E, Beydoun T, Zhao M, Hassan L, Offret O, Behar-Cohen F. Mineralocorticoid receptor antagonism in the treatment of chronic central serous chorioretinopathy: A pilot study. *Retina.* 2013;33:2096-102.
18. Rahimy E, Pitcher JD, 3rd, Hsu J, Adam MK, Shahlaee A, Samara WA et al. A randomized double-blind placebo-control pilot study of eplerenone for the treatment of central serous chorioretinopathy (ecselsior). *Retina.* 2018;38:962-9.
19. Sacconi R, Baldin G, Carnevali A, Querques L, Rabiolo A, Marchini G et al. Response of central serous chorioretinopathy evaluated by multimodal retinal imaging. *Eye.* 2018;32:734-42.
20. Bousquet E, Dhundass M, Lejoyeux R, Shinjima A, Krivosic V, Mrejen S et al. Predictive factors of response to mineralocorticoid receptor antagonists in nonresolving central serous chorioretinopathy. *Am. J. Ophthalmol.* 2019;198:80-7.
21. Pikkil J, Beiran I, Ophir A, Miller B. Acetazolamide for central serous retinopathy. *Ophthalmology.* 2002;109:1723-5.
22. Wuarin R, Kakkassery V, Consigli A, Roquelaure D, Papanastasiou A, Schutz JS, et al. Combined Topical anti-inflammatory and oral acetazolamide in the treatment of central serous chorioretinopathy. *Optom Vis Sci.* 2019;96:500-6.
23. Robertson DM, Ilstrup D. Direct, indirect, and sham laser photocoagulation in the management of central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol.* 1983;95:457-66.
24. Ficker L, Vafidis G, While A, Leaver P. Long-term follow-up of a prospective trial of argon laser photocoagulation in the treatment of central serous retinopathy. *Br J Ophthalmol.* 1988;72:829-34.
25. Daruich A, Matet A, Dirani A, Bousquet E, Zhao M, Farman N et al. Central serous chorioretinopathy: recent findings and new physiopathology hypothesis. *Prog Retin Eye Res.* 2015;48:82-118.
26. Bandello F, Lanzetta P, Furlan F, Polito A. Nonvisible subthreshold Micro Pulse diode laser treatment of idiopathic central serous chorioretinopathy: a pilot study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44: 4858.
27. Ricci F, Missiroli F, Regine F, Grossi M, Dorin G. Indocyanine green enhanced subthreshold diode-laser micropulse photocoagulation treatment of chronic central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009;247:597-607.
28. Verma L, Sinha R, Venkatesh P, Tewari HK. Comparative evaluation of diode laser versus argon laser photocoagulation in patients with central serous retinopathy: a pilot, randomized controlled trial [ISRCTN84128484]. *BMC Ophthalmol.* 2004; 4:15.
29. Chen SN, Hwang JF, Tseng LF, Lin CJ. Subthreshold diode micropulse photocoagulation for the treatment of chronic central serous chorioretinopathy with juxtafoveal leakage. *Ophthalmology.* 2008;115:2229-34.
30. Kretz FT, Beger I, Koch F, Nowomiejska K, Auffarth GU, Koss MJ. Randomized clinical trial to compare micropulse photocoagulation versus half-dose verteporfin photodynamic therapy in the treatment of central serous chorioretinopathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2015;46:837-43.
31. Beger I, Koss MJ, Koch F. Treatment of central serous chorioretinopathy: MicroPulse photocoagulation versus bevacizumab. *Ophthalmology.* 2012;109:1224-32.
32. Yadav NK, Jayadev C, Mohan A, Vijayan P, Battu R, Dabir S, et al. Subthreshold micropulse yellow laser (577 nm) in chronic central serous chorioretinopathy: safety profile and treatment outcome. *Eye.* 2015;29:258-65.
33. Scholz P, Ersoy L, Boon CJ, Fauser S. Subthreshold Micropulse Laser (577 nm) Treatment in Chronic Central Serous Chorioretinopathy. *Ophthalmologica.* 2015;234:189-94.

34. Manayath GJ, Narendran V, Arora S, Morris RJ, Saravanan VR, Shah PK et al. Graded subthreshold transpupillary thermotherapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*.2012;43:284-90.
35. Ji S, Wei Y, Chen J, Tang S. Clinical efficacy of anti-VEGF medications for central serous chorioretinopathy: A meta-analysis. *Int J Clin Pharm*.2017;39:514-21.
36. Gülkaş S, Şahin Ö. Current Therapeutic Approaches to Chronic Central Serous Chorioretinopathy. *Turk J Ophthalmol*. 2019;49:30-39.
37. Quin G, Liew G, Ho IV, Gillies M, Fraser-Bell S. Diagnosis and interventions for central serous chorioretinopathy: review and update. *Clin Exp Ophthalmol*. 2013;41:187-200.
38. Battaglia Parodi M, Da Pozzo S, Ravalico G. Photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy. *Retina*.2003;23:235-7.
39. Yannuzzi LA, Slakter JS, Gross NE, Spaide RF, Costa DL, Huang SJ, et al. Indocyanine green angiography-guided photodynamic therapy for treatment of chronic central serous chorioretinopathy. A pilot Study. *Retina*. 2003;23:288-98.
40. Chan WM, Lam DS, Lai TY, Tam BS, Liu DT, Chan CK. Choroidal vascular remodelling in central serous chorioretinopathy after indocyanine green angiography guided photodynamic therapy with verteporfin: a novel treatment at the primary disease level. *Br J Ophthalmol*. 2003;87:1453-8.
41. Ruiz-Moreno JM, Lugo FL, Armadá F, Silva R, Montero JA, Arevalo JF, et al. Photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol*.2010;88:371–6.
42. Şatırtav G, Kerimoğlu H, Oltulu R. Santral Seröz Koriyoretinopati. *Ret-Vit*. 2014;22:169-78.
43. Zhao MW, Zhou P, Xiao HX, Lv YS, Li CA, Liu GD et al. Photodynamic therapy for acute central serous chorioretinopathy: The safe effective lowest dose of verteporfin. *Retina*.2009;29:1155-61.
44. Zhao M, Zhang F, Chen Y, Dai H, Qu J, Dong C, et al. A %50 vs. 30% dose of verteporfin (photodynamic therapy) for acute central serous chorioretinopathy: one-year results of a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133:333-40.
45. Chan WM, Lai TY, Lai RY, Liu DT, Lam DS. Half-dose verteporfin photodynamic therapy for acute central serous chorioretinopathy: one-year results of a randomized controlled trial. *Ophthalmology*. 2008;115:1756-65.
46. Son BK, Kim K, Kim ES, Yu SY. Long-Term Outcomes of Full-Fluence and Half-Fluence Photodynamic Therapy for Chronic Central Serous Chorioretinopathy. *Ophthalmologica*.2019;241:105-15.
47. Reibaldi M, Cardascia N, Longo A, Furino C, Avitabile T, Faro S, et al. Standard-fluence versus low-fluence photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy: A nonrandomized clinical trial. *Am J Ophthalmol*.2010;149:307-15.
48. Nicoló M, Eandi CM, Alovisei C, Grignolo FM, Traverso CE, Musetti D et al. Half-fluence versus half-dose photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*.2014;157:1033-7.
49. Lim JW, Kang SW, Kim YT, Chung SE, Lee SW. Comparative study of patients with central serous chorioretinopathy undergoing focal laser photocoagulation or photodynamic therapy. *Br J Ophthalmol*. 2011; 95:514-17.
50. van Dijk EHC, Fauser S, Breukink MB, Blanco-Garavito R, Groenewoud JMM, Keunen JEE et al. Half-Dose Photodynamic Therapy versus High-density Subthreshold Micropulse Laser Treatment in patients with chronic central serous chorioretinopathy: The PLACE Trial. *Ophthalmology*. 2018;125:1547-55.
51. van Rijssen TJ, van Dijk EHC, Scholz P, Breukink MB, Blanco-Garavito R, Souied EH et al. Focal and diffuse chronic central serous chorioretinopathy treated with half-dose Photodynamic Therapy or subthreshold micropulse laser. *Am J Ophthalmol*. 2019;205:1-10.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Handan Canan
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Adana Dr.Turgut Noyan Araştırma ve Uygulama Merkezi,
Göz Bölümü
email: handanakkaya@yahoo.com

Geliş tarihi/ Received:10.09.2019

Kabul tarihi/Accepted:25.12.2019